

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)



PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets ⁵ : A61K 7/48, 37/50</p>		A2	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 92/19224 (43) Date de publication internationale: 12 novembre 1992 (12.11.92)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR92/00400 (22) Date de dépôt international: 30 avril 1992 (30.04.92)</p>		<p>(81) Etats désignés: AT (brevet européen), BE (brevet européen), CA, CH (brevet européen), DE (brevet européen), DK (brevet européen), ES (brevet européen), FR (brevet européen), GB (brevet européen), GR (brevet européen), IT (brevet européen), JP, LU (brevet européen), MC (brevet européen), NL (brevet européen), SE (brevet européen), US.</p>	
<p>(30) Données relatives à la priorité: 91/05464 3 mai 1991 (03.05.91) FR</p>		<p>Publiée <i>Sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport.</i></p>	
<p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): L'OREAL [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR).</p>			
<p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement) : N'GUYEN, Quang, Lan [FR/FR]; 45, avenue Alsace Lorraine, F-92160 Antony (FR). GALEY, Jean-Baptiste [FR/FR]; 20, rue La-cépède, F-75005 Paris (FR).</p>			
<p>(74) Mandataire: STALLA-BOURDILLON, Bernard; Cabinet Nony & Cie, 29, rue Cambacérès, F-75008 Paris (FR).</p>			

(54) Title: ANTI-FREE-RADICAL TOPICAL COMPOSITION BASED ON A SUPEROXIDE DISMUTASE AND A PHOSPHONIC DERIVATIVE

(54) Titre: COMPOSITION TOPIQUE ANTI RADICAUX LIBRES A BASE DE SUPEROOXYDE-DISMUTASE ET D'UN DERIVE PHOSPHONIQUE

(57) Abstract

A cosmetic or pharmaceutical composition containing a superoxide dismutase (SOD) combined with a phosphonic acid derivative as metal complexing agent. The compositions may be topically administered, in particular to counter skin ageing or to protect skin from radiation.

(57) Abrégé

Composition cosmétique ou pharmaceutique contenant une superoxyde-dismutase (SOD) en association avec un dérivé d'acide phosphonique en tant qu'agent complexant des métaux. Ces compositions trouvent une application par administration topique notamment dans la lutte contre le vieillissement cutané et dans la protection de la peau des irradiations.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FI	Finlande	ML	Mali
AU	Australie	FR	France	MN	Mongolie
BB	Barbade	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BE	Belgique	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GN	Guinée	NL	Pays-Bas
BG	Bulgarie	GR	Grèce	NO	Norvège
BJ	Bénin	HU	Hongrie	PL	Pologne
BR	Brésil	IE	Irlande	RO	Roumanie
CA	Canada	IT	Italie	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	JP	Japon	SD	Soudan
CG	Congo	KP	République populaire démocratique de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KR	République de Corée	SN	Sénégal
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SU	Union soviétique
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	US	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark	MG	Madagascar		
ES	Espagne				

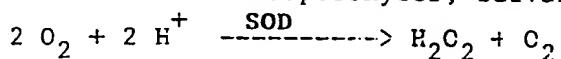
-1-

Composition topique anti radicaux libres à base de superoxyde-dismutase et d'un dérivé phosphonique".

La présente invention a pour objet des compositions cosmétiques ou pharmaceutiques contenant une superoxyde-dismutase (SOD) en association avec 5 les dérivés d'acide phosphonique en tant qu'agent complexant des métaux.

De telles compositions trouvent application par administration topique notamment dans le lutte contre le vieillissement cutané et dans la protection de la peau des irradiations.

On sait que les superoxyde-dismutases sont des enzymes capables 10 d'induire la dismutation des ions superoxydes, suivant la réaction :



On a déjà décrit des superoxyde-dismutases extraites 15 d'érythrocytes de boeuf (Markovitz, J. Biol. Chem. 234, p 40, 1959) et des superoxyde-dismutases extraites d'Escherichia coli (Keele et Fridovich, J. Biol. Chem., 245, p 6176, 1970).

Dans la demande de brevet français n° 73.13670 déposée le 16 Avril 1973 sont décrites des superoxyde-dismutases extraites de souches bactériennes marines, ainsi que leur procédé de préparation.

Les superoxyde-dismutases permettent notamment de protéger la peau 20 et les cheveux en maintenant l'intégrité de la structure kératinique naturelle tel que décrit par exemple dans la demande de brevet français n° 75.31354. Il est possible que cette protection soit due à l'inhibition de phénomènes d'oxydation de la kératine. Les superoxyde-dismutases améliorent 25 la respiration cellulaire cutanée et maintiennent ou améliorent les qualités de la peau : douceur au toucher, souplesse et élasticité. Leur présence dans des compositions pour cheveux permet aussi le maintien ou l'amélioration de l'état du cuir chevelu, tout en protégeant également la peau des mains de la personne qui applique ces compositions.

En outre, les superoxyde-dismutases protègent la peau contre les 30 phénomènes d'inflammation causés par les rayonnements ultra-violets ainsi que contre le vieillissement de la peau dû à ce même stimulus.

Grâce à ces différentes propriétés, les superoxyde-dismutases sont utilisables dans des compositions cosmétiques pour la peau ou pour les cheveux ainsi que dans des compositions pharmaceutiques à usage 35 dermatologique ou ophtalmologique.

En effet, l'ion superoxyde O_2^- (oxygène actif) est un radical libre dont l'instabilité et la réactivité dans le cas d'un organisme en font

-2-

un composé toxique car il engendre, en présence d'ions métalliques, des radicaux hydroxyle (OH) hautement toxiques.

La SOD exerce un effet protecteur en piégeant les ions superoxydes et constitue donc un système biologique de défense contre les effets toxiques de l'oxygène.

5 Il a été mis en évidence que les agents complexants et donc inactivateurs de métaux peuvent dans certains cas atténuer la production des radicaux OH toxiques.

Or, il a maintenant été constaté de manière tout à fait inattendue 10 et surprenante que parmi les agents complexants de métaux, tous ne conviennent pas car certains d'entre eux sont en outre activateurs de réactions radicalaires agissant ainsi à l'encontre d'une suppression de la formation de tels radicaux libres.

La présente invention a donc pour objet une composition 15 anti-radicalaire caractérisée par le fait qu'elle comprend la superoxyde-dismutase en association avec au moins un parmi une sélection particulière d'agents complexants de métaux, notamment les dérivés de l'acide phosphonique, de préférence les dérivés polyphosphoniques, qui ne stimulent pas en même temps la formation de radicaux libres. Au contraire, 20 ces dérivés renforcent d'une manière synergique l'action protectrice exercée par la SOD.

L'invention a tout particulièrement pour objet une composition cosmétique destinée à un usage topique caractérisée par le fait qu'elle comprend au moins une superoxyde-dismutase en association avec au moins un 25 dérivé phosphonique en tant que complexant de métaux.

L'effet de synergie ci-dessus mentionné entre la SOD et le composé phosphonique est particulièrement marqué lorsque le rapport pondéral de SOD au(x) composé(s) phosphonique(s) est compris entre 2 et 25 et de préférence entre 10 et 25.

30 Par l'expression "SOD" on entend tout composant à activité superoxyde-dismutase à savoir tout enzyme qui peut catalyser la réaction de dismutation ci-dessus indiquée ainsi que tout autre produit ayant cette activité ce qui inclut notamment les SOD modifiées par greffage de polyalkylène oxyde, polyéthylèneglycol, polysaccharide ou groupes acylés 35 ainsi que les substances contenant de tels produits. On peut citer à cet égard la demande de brevet européen n° EP 223.257.

-3-

La SOD utilisée selon l'invention peut ainsi être celle modifiée notamment selon l'enseignement extrait de "International Conference on Medical, Biochemical and Chemical Aspects of Free Radicals" (Avril p.9-13, 1988 Kyoto) p. 317 dans l'article de MORIMOTO H., ou selon l'enseignement de 5 M. YUKIO Ando p.318 (même source), ou encore d'après JP 01250304 (Kanebo).

La SOD utilisée selon l'invention peut être en outre employée sous forme stabilisée à l'aide de techniques connues par exemple au phosphate, en présence de chlorure de métal alcalin et de saccharose tels que publiées par exemple dans FR 2.634.125 (Nippon).

10 Toutes les superoxyde-dismutases ci-dessus décrites ainsi que les variantes et équivalentes que l'homme du métier peut déduire de cette littérature conviennent en tant que SOD selon l'invention.

Les SOD utilisables selon l'invention peuvent être d'origine diverse.

15 On peut notamment citer les SOD d'origine animale (par exemple bovine, porcine,....), humaine (par exemple placenta, sang,....), bactérienne, levures, végétales (par exemple champignons, algues, épinards,....) ou biotechnologique (par exemple manipulation génétique....).

20 Parmi les exemples de SOD d'origine bovine on peut citer en particulier la SOD de type Cu-Zn qui a été purifiée jusqu'à homogénéité et approuvée pour des applications cliniques (New Trends in Allergy, I. Ring et al, Ed. Springer Verlag 1986).

25 Parmi les exemples de la SOD obtenue par voie biotechnologique à partir notamment de cultures de bactéries, levures, cellules animales, etc., on peut citer la SOD Cu-Zn humaine recombinante de la Société UBE Industries Ltd.

30 Parmi les exemples de SOD extraites de bactéries, on peut citer en particulier celles extraites d'Escherichia coli ; parmi les superoxyde-dismutases extraites de champignons, on peut citer en particulier celles extraites de Pleurotus olearius ; parmi les superoxyde-dismutases extraites du sang, on peut citer les érythrocytaires.

35 On peut citer également les superoxyde-dismutases extraites de souches bactériennes marines, telles que par exemple des souches de Photobactérium phosphoreum, Photobactérium leiognathi ou Photobactérium sépia.

-4-

Parmi les diverses souches utilisables, on peut citer les souches de *Photobactérium phosphoreum* n° ATCC 11040, de *Photobactérium leiognathi* n° ATCC 25521, de *Photobactérium sépia* n° ATCC 15709, d'*Escherichia coli* n° ATCC 15224 et de *Pleurotus olearius* Gillet (Laboratoire de Cryptogamie de 5 Paris).

Les SOD utilisées selon l'invention peuvent être préparées par application des méthodes déjà décrites par exemple dans l'article de KEELE et al (supra) ainsi que dans *Eur. J. Rheumatol. and Inflammation*, 4, 173-182 (1982).

10 Dans le cas des superoxyde-dismutases extraites de souches bactériennes marines, celles-ci peuvent être préparées selon le procédé décrit dans la demande de brevet français n° 73.13670 ci-dessus mentionnée.

Il existe plusieurs types de SOD utilisables selon l'invention, à savoir les SOD à fer, à manganèse ou à cuivre-zinc, cette dernière étant 15 préférée.

Les agents complexant de métaux utilisables selon l'invention sont des composés présentant dans la molécule au moins une fonction phosphonique et de préférence ceux en présentant plusieurs.

De tels dérivés polyphosphoniques sont de préférence choisis parmi 20 l'acide éthylènediamine tétra(méthylène phosphonique), l'acide hexaméthylène diamine tétra(méthylène phosphonique), l'acide diéthylènetriamine penta (méthylène phosphonique), l'acide 1-hydroxy-éthylidène 1,1-diphosphonique, l'acide aminotri(méthylène phosphonique) ainsi que leur sels notamment ceux d'ammonium ou de métaux alcalins.

25 Les dérivés polyphosphoniques utilisables d'une manière particulièrement préférentielle selon l'invention sont en particulier l'acide éthylènediamine tétra (méthylène phosphonique), l'acide diéthylène triamine penta (méthylène phosphonique) et leur sel de sodium. On peut notamment employer ces composés tels que commercialisés sous les 30 dénominations de DEQUEST 2041, 2046, 2061 et 2066 par la Société MONSANTO.

L'association binaire antiradicaux libres selon l'invention trouvant principalement une application dans des compositions cosmétiques destinées à lutter contre le vieillissement cutané et à protéger la peau ou les cheveux des irradiations, l'invention a donc également pour objet de 35 telles compositions cosmétiques ou dermatologiques.

Dans les compositions topiques selon l'invention, la SOD représente généralement de 0,001 à 4 % en poids, de préférence de 0,75 à

1,7 % ; et le dérivé d'acide phosphonique est généralement présent à raison de 0,005 % à 2 % en poids, de préférence de 0,05 % à 0,1 en poids.

Les compositions selon l'invention destinées à une application topique sont notamment des solutions ou dispersions du type lotion ou sérum, 5 des émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou des suspensions ou émulsions de consistance molle du type crème ou gel, ou encore des microsphères, microgranulés, ou des dispersions vésiculaires de types ioniques et/ou non ioniques.

10 Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles. Elles constituent notamment des crèmes de nettoyage, de protection ou de soin pour le visage, pour les mains ou pour le corps, (par exemple crèmes de jour, crèmes de nuit, crèmes démaquillantes, crèmes fond de teint, crèmes anti-solaires), des fonds de teint fluides, des laits de démaquillage, des 15 laits corporels de protection ou de soin, des laits anti-solaires ; des lotions de nettoyage, des lotions anti-solaires, des lotions de bronzage artificiel, des compositions pour bain, ou des compositions désodorisantes contenant un agent bactéricide.

Les compositions selon l'invention peuvent également consister en 20 des préparations solides constituant des savons ou des pains de nettoyage.

Les compositions qui sont de nature fluide peuvent être présentées sous forme de bombe aérosol contenant également un propulseur sous pression.

Les compositions pour la peau selon l'invention contiennent, outre l'association binaire selon l'invention des ingrédients actifs ou excipients 25 utilisés de façon usuelle dans les formulations mentionnées ci-dessus, tels que des tensio-actifs, des colorants, des parfums, des agents conservateurs, des émulsionnents, des véhicules liquides tels que l'eau, des corps gras tels que des huiles naturelles ou synthétiques destinées à constituer la phase grasse des laits ou des crèmes, des résines, etc..., Les composés 30 destinés à constituer une phase grasse sont par exemple, des huiles minérales, animales, végétales ou synthétiques, des cires, des alcools gras ou encore des acides gras.

Parmi les huiles minérales, on peut citer par exemple l'huile de vaseline, et parmi les huiles synthétiques, les palmitates d'éthyle et 35 d'isopropyle, les myristates d'alkyle tels que le myristate d'isopropyle, de butyle, de cétyle, le stéarate d'hexyle, les triglycérides des acides octanoïque et décanoïque (par exemple le produit vendu sous la dénomination

de "MIGLYOL" par la Société DYNAMIT-NOBEL), le ricinoléate de cétyle, l'octanoate de stéaryl (huile de purcellin) et de polyisobutène hydroxylé.

Parmi les huiles végétales, on peut citer par exemple l'huile d'amande douce, l'huile d'avocat, l'huile de coco, l'huile de germe de blé, 5 l'huile de maïs, l'huile de ricin, l'huile d'olive, l'huile de palme, l'huile de sésame, l'huile de soja, l'huile d'argan, l'huile d'onagre, l'huile de bourrache, les huiles essentielles et les cires végétales telles que la cire d'abeille ou encore les cires synthétiques.

Parmi les alcools gras, on peut citer l'alcool cétylique, l'alcool stéarylique, l'alcool myristique, l'alcool hydroxystéarylique, l'alcool oléique, l'alcool isostéarylique, l'alcool laurylique, l'alcool hexadécylique, l'alcool ricinoleyle, l'alcool bhénylique, l'alcool érucylique et le 2-octyldodecanol.

Parmi les acides gras, on peut mentionner l'acide stéarique, 15 l'acide myristique, l'acide palmitique, l'acide oléique, l'acide linoléique, l'acide laurique, l'acide isostéarique, l'acide hydroxystéarique, l'acide linolénique, l'acide ricinoléique, l'acide arachidique, l'acide bhéniique, l'acide érucique et les acides lanoliniques.

Les compositions pour cheveux selon l'invention peuvent être 20 présentées sous forme de solutions aqueuses, alcooliques ou hydroalcooliques, ou sous forme de crèmes, de gels, d'émulsions, de mousses ou encore sous forme de bombes aérosols contenant également un agent propulseur sous pression.

Outre les ingrédients actifs classiques, elles peuvent renfermer 25 divers adjuvants habituellement présents dans ces compositions pour cheveux par exemple des véhicules liquides ou sous forme de gels, des parfums, des colorants, des agents conservateurs, des agents épaississants, etc.

Elles constituent par exemple des crèmes, lotions, gels, sérums ou 30 mousses pour le soin de la peau, des shampooings, des lotions de mise en plis, des lotions traitantes, des crèmes ou des gels coiffants, des compositions de teintures (notamment teintures d'oxydation) éventuellement sous forme de shampooings colorants, des lotions restructurantes, des compositions de permanente (notamment des compositions pour le premier temps d'une permanente), des lotions ou des gels antichute, etc.....

35 Les compositions de l'invention sont par exemple :

- des shampooings contenant, outre une superoxyde dismutase et le dérivé polyphosphonique, un détergent cationique, anionique ou non ionique,

- des compositions de teinture y compris des shampooings colorants, qui contiennent des colorants ou des précurseurs de colorant tels que ceux déjà mentionnés précédemment par exemple sulfate de m-diaminoanisole, o-, m- ou p-aminophénol, nitroparaphénylènediamine, 5

paraphénylène-diamine, p-toluènediamine, 5,6-dihydroxy indole, etc...;

- des compositions pour le premier temps (temps de réduction) d'une déformation permanente des cheveux, contenant des dérivés réducteurs tels que mercaptans, sulfites, etc...

10 - des compositions pour le ralentissement de la chute des cheveux et pour favoriser la repousse des cheveux, contenant des composés tels que le "Minoxidil" (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés, le Diazoxide (7-chloro-3-méthyl-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde) et le "Phentytoïn" (5,5-diphényl imidazolidine 2,4-dione).

15 Il convient de remarquer que les compositions cosmétiques selon l'invention sont aussi bien des compositions prêtes à l'emploi que des concentrés devant être dilués avant l'utilisation. Les compositions pouvant être présentées sous forme de concentrés sont par exemple des shampooings ou des compositions pour bains.

20 Les compositions selon l'invention renferment la SOD et le dérivé phosphonique soit à titre d'ingrédient actif principal, soit à titre de protecteur contre l'oxydation des autres ingrédients.

25 Dans le cas où l'ingrédient oxydable à protéger subit une décomposition accélérée en présence des fibres kératiniques et/ou de la peau, la SOD avec le dérivé phosphonique peuvent être conservés seuls, en solution aqueuse diluée ou concentrée, ou sous forme de complexe ou de lyophilisat, et être ajoutés aux autres ingrédients de la composition au moment de l'emploi.

30 De même, lorsque la SOD et le dérivé phosphonique sont utilisés dans le but de maintenir ou d'améliorer les qualités de la peau ou des cheveux, ces substances peuvent n'être ajoutées à la composition qu'au moment de l'emploi.

35 Les compositions selon l'invention peuvent donc se présenter sous la forme d'un conditionnement en plusieurs parties contenant d'une part la SOD avec le dérivé phosphonique, et d'autre part les autres ingrédients de la composition. Comme indiqué ci-dessus, la SOD et le dérivé phosphonique peuvent être conservés par exemple sous forme de solution aqueuse, de complexe ou de lyophilisat.

-8-

La présente invention a en outre pour objet un traitement cosmétique caractérisé par le fait que l'on applique sur les cheveux ou sur la peau une composition contenant au moins une SOD en association avec au moins un dérivé phosphonique.

5 Le procédé de traitement cosmétique de l'invention peut être mis en œuvre par application des compositions hygiéniques ou cosmétiques telles que définies ci-dessus, selon la technique d'utilisation habituelle de ces compositions. Par exemple : application de crèmes, de gels, de sérum, de lotions, de laits de démaquillage ou de compositions anti-solaires sur la 10 peau ou les cheveux, application d'une lotion pour cheveux sur cheveux mouillés, shampooings...

Le procédé de traitement cosmétique de l'invention est mis en œuvre de façon à appliquer une quantité efficace de SOD et de dérivé phosphonique, c'est-à-dire une quantité suffisante, pour obtenir l'effet de 15 protection recherché.

Ce procédé de traitement cosmétique est destiné soit à maintenir la structure kératinique de la peau ou des cheveux, soit à maintenir ou améliorer les qualités de la peau (douceur, souplesse, élasticité), soit à protéger la peau contre les effets nocifs des rayons ultra-violets.

20

ETUDE D'ACTIVITE

La potentialisation des propriétés de la SOD par les dérivés d'acide phosphonique selon l'invention a été comparée à un autre type 25 d'agent complexant de métaux, à savoir l'EDTA (l'acide éthylène diamine tétracétique). Elle a été mise en évidence *in vitro*, par une méthode d'évaluation du piégeage des radicaux libres basée sur la mesure de la formation d'éthylène.

Cette méthode consiste à mesurer par chromatographie en phase 30 gazeuse, l'éthylène formé à partir de l'oxydation de la méthionine par le radical hydroxyle.

Le mode opératoire consiste à mélanger, dans un flacon "head space", l'actif à étudier avec le "stress" oxydatif (acide ascorbique et sulfate de cuivre) qui génère les espèces réduites de l'oxygène (O_2 , H_2O_2 , OH) et avec le marqueur, la méthionine. Le milieu est incubé 35 pendant 1 heure à 37°C. Puis la mesure de la quantité d'éthylène générée est évaluée en chromatographie en phase gazeuse.

-9-

L'EDTA a été étudié seul et associé avec la SOD de la même manière qu'un dérivé phosphonique selon l'invention, à savoir l'acide éthylènediamine tétra (méthylène phosphonique) appelé ci-après DEQUEST 2041 selon la dénomination commerciale de la Société MONSANTO.

5 L'éthylène ainsi formé est alors quantifié en chromatographie en phase gazeuse, par prélèvement d'échantillons d'air à l'intérieur de la cellule. La hauteur du pic de chromatogramme obtenu correspond donc à la quantité d'éthylène générée, la hauteur maximum obtenue en l'absence de l'actif représentant une inhibition de 0 %.

10 Les résultats pour le DEQUEST 2041 sont donnés dans le tableau 1 et ceux pour l'EDTA dans le tableau 2.

TABLEAU 1 (DEQUEST)

15	SOD mg/ml	DEQUEST 2041 (mg/ml d'une solution à 88%)	POURCENTAGE INHIBITION radicalaire
20	-	-	0
	0,05	-	35,6
	-	0,0035	20,8
	0,025	0,00175	57,9

25 On remarque donc que l'utilisation simultanée de SOD et de DEQUEST 2041 à une concentration en matière active totale largement inférieure à 0,05 mg/ml permet une inhibition radicalaire beaucoup plus importante que celle obtenue pour la SOD seule à une concentration de 0,05 mg/ml ce qui démontre une inhibition synergique de la génération des radicaux libres.

-10-

TABLEAU 2 (EDTA)

	SOD mg/ml	EDTA (mg/ml d'une solution à 88%)	POURCENTAGE INHIBITION radicalaire
5	-	-	0
	0,05	-	35,6
10	-	0,0035	-0,04
	0,025	0,00175	7,0

On remarque donc que l'utilisation simultanée de SOD et de l'EDTA provoque une inhibition de 7 % de la génération des radicaux libres. Cette 15 inhibition est donc inférieure à celle obtenue pour la SOD seule ce qui ne démontre pas l'effet de synergie.

On va maintenant donner à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif plusieurs exemples de compositions cosmétiques selon 20 l'invention.

EXEMPLE 1 : Emulsion H/E

		% en poids
25	SOD Cu-Zn.....(M.A.)	0,08
	Acide éthylènediamine tétra(méthylène- phosphonique) (DEQUEST 2041).....(M.A.)	0,005 (11 μ moles)
	Polyéthylène glycol 50 oxyéthyléné.....	1,5
	Stéarate de monodiglycéryle.....	1,5
30	Huile de vaseline.....	24
	Alcool cétylique.....	2,5
	Triéthanolamine q.s. pH = 7	
	Eau q.s.p.....	100

-11-

EXEMPLE 2 : Emulsion E/H

		<u>% en poids</u>
	SOD-Mn.....	(M.A.) 0,026
5	Sel pentasodique de l'acide éthylènediamine tétra (méthylène phosphonique)(DEQUEST 2046)	(M.A.) 0,013 (24 μ moles)
	Sesquisostéarate de polyglycéryle.....	4,0
	Cire d'abeille blanche.....	0,5
10	Stéarate de magnésium.....	1,5
	Stéarate d'aluminium.....	1
	Huile de ricin hydrogéné oxyéthyléné à l'aide de 7 moles d'oxyde d'éthylène.....	3
	Palmitate d'isopropyle.....	10
15	Perhydrosqualène.....	15
	Eau q.s.p.....	100

EXEMPLE 3 : Emulsion H/E

20	SOD Cu-Zn.....	(M.A.) 1
	Sel heptasodique de l'acide diéthylène triamine penta (méthylène phosphonique)(DEQUEST 2066)(M.A.)	0,1 (50 μ moles)
	Ether cétéarylque du polyéthylène glycol...	5
25	Alcool cétylique.....	1
	Stéarate de glycéryle.....	1
	Huile de vaseline.....	6
	Myristate d'isopropyle.....	3
	Dimethicone.....	1
30	Glycérine.....	5
	Parahydroxybenzoate de méthyle.....	0,3
	Eau qsp.....	100

-12-

EXEMPLE 4 : Sérum

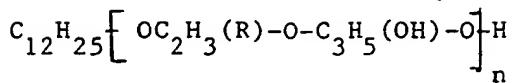
		<u>% en poids</u>
	Lécithine de soja Epikuron 200 (vendue par la Société Lucas MEYER)	0,75
5	Cholestérol.....	0,20
	Acylglutamate de sodium HS21 (vendue par la Société AJINOMOTO).....	0,05
	Glycérine.....	1
	SOD Cu-Zn..... (M.A.)	0,04
10	Acide éthylènediamine tétra-(méthylène phosphonique) (DEQUEST 2041).....	0,008 (18 μ moles)
	Parahydroxybenzoate de méthyle.....	0,2
	Mélange d'acides carboxyvinyliques "CARBOPOL 940" (vendu par GOODRICH).....	0,1
15	Triéthanolamine.....qs pH = 7	
	Eau qsp.....	100

EXEMPLE 5 : Dispersion vésiculaire

		<u>% en poids</u>
	Amphiphile non ionique *.....	0,9
	Acylglutamate de sodium HS21 (vendue par la Société AJINOMOTO).....	0,1
25	Glycérine.....	3,00
	SOD Cu-Zn..... (M.A.)	0,08
	Acide éthylènediamine tétra-(méthylène phosphonique) (DEQUEST 2041).....	0,005 (11 μ moles)
	Perhydrosqualene.....	10
30	Parahydroxybenzoate de méthyle.....	0,2
	Mélange d'acides carboxyvinyliques "CARBOPOL 940" (vendu par GOODRICH).....	0,4
	Triéthanolamine.....qs pH = 7	
	Eau qsp.....	100

-13-

(*) L'amphiphile non ionique a la formule suivante :



5 où $-OC_2H_3(R)-$ est constitué par un mélange des radicaux :



ou $-C_3H_5(OH)-O-$ est constitué par un mélange de radicaux :



où $n = 6$;

et où R est un mélange des radicaux $C_{14}H_{29}$ et $C_{16}H_{33}$.

15

EXAMPLE 6 : Gel anti-chute

		<u>% en poids</u>
20	SOD Cu-Zn.....(M.A.)	0,05
	Sel pentasodique de l'acide éthylènediamine	
	tétra-(méthylène phosphonique) (DEQUEST 2046) (M.A.)	0,07 (129 μ moles)
	Propylène glycol.....	5
	"CARBOPOL 934" (mélange d'acides	
25	carboxyvinyliques).....	0,5
	Minoxidil (<u>supra</u>).....	1
	Triéthanolamine.....qs pH = 7	
	Conservateurs q.s.	
	Eau qsp.....	100

EXEMPLE 7 : Lait solaire

		<u>% en poids</u>
	Alcool cétylstéarylque.....	2,6
5	Alcool cétylstéarylque oxyéthylène 330E....	0,6
	Huile de vaseline.....	6
	Myristate d'isopropyle.....	3
	Alcool stéarylque.....	2,5
	Ditertiobutyl-4-hydroxytoluène.....	0,025
10	Para-méthyl benzylidène camphre.....	2,5
	P-méthoxycinnamate de 2-éthylhexyle.....	4
	Glycérol.....	1,2
	SOD Cu-Zn.....	0,2
	Sel pentasodique de l'acide éthylènediamine	
15	tétra-(méthylène phosphonique) (DEQUEST 2046) (M.A.)	0,015 (28 μ moles)
	Conservateurs qs	
	Parfums qs	
	Eau qsp.....	100

REVENDICATIONS

1. Composition cosmétique ou pharmaceutique destinée à un usage topique caractérisée par le fait qu'elle comprend au moins une superoxyde-dismutase en association avec au moins un dérivé d'acide phosphonique ou l'un de ses sels.

5 2. Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait que la superoxyde-dismutase et le dérivé phosphonique sont présents dans un rapport pondéral compris entre 2 et 25 %.

10 3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée par le fait que la superoxyde-dismutase est présente à raison de 0,001 à 4 % en poids et de préférence de 0,75 à 1,7 % en poids par rapport au poids total de la composition.

15 4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée par le fait que le dérivé phosphonique est présent à raison de 0,005 à 2 % en poids et de préférence de 0,05 à 0,1 % en poids par rapport au poids total de la composition.

5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée par le fait que la superoxyde-dismutase est d'origine animale, humaine, bactérienne, levure, végétale, marine ou obtenue par biotechnologie.

20 6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée par le fait que la superoxyde-dismutase est à fer, à manganèse ou à cuivre-zinc.

25 7. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée par le fait que le dérivé polyphosphonique est choisi parmi l'acide éthylénediamine tétra(méthylène phosphonique), l'acide hexaméthylénediamine tétra(méthylène phosphonique), l'acide diéthylènetriamine penta (méthylène phosphonique), l'acide 1-hydroxyéthylidène 1,1-diphosphonique, et l'acide aminotri(méthylène phosphonique) et de préférence parmi l'acide éthylénediamine tétra(méthylène phosphonique), et l'acide diéthylènetriamine penta (méthylène phosphonique) ainsi que leur sels.

30 8. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée par le fait que les sels sont choisis parmi ceux d'ammonium et de métaux alcalins, de préférence de sodium.

35 9. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée par le fait qu'elle est sous forme d'une lotion, d'une

-16-

émulsion, d'un lait, de microsphères, de microgranulés, d'une crème, d'un gel, d'un baume ou d'une bombe aérosol, ou de vésicules de type ionique ou non ionique.

10. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, 5 caractérisée par le fait qu'elle contient en outre au moins un ingrédient cosmétique choisi parmi des tensio-actifs, des colorants, des parfums, des agents conservateurs, des émulsionnants, des véhicules liquides, des corps gras, des résines et des cires.

11. Utilisation d'au moins une superoxyde-dismutase en association 10 avec au moins un dérivé phosponique, de préférence choisi parmi l'acide éthylénediamine tétra(méthylène phosphonique), l'acide hexaméthylénediamine tétra(méthylène phosphonique), l'acide diéthylènetriamine penta(méthylène phosphonique), l'acide 1-hydroxyéthylidène 1,1-diphosphonique et 15 l'acide aminotri(méthylène phosphonique) ainsi que leurs sels dans la préparation d'une composition cosmétique destinée au traitement de la peau.

12. Procédé de traitement cosmétique en vue d'améliorer l'aspect esthétique de la peau, caractérisé par le fait qu'on apporte sur la peau une composition cosmétique selon les revendications 1 à 10.

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets ⁵ : A61K 7/48, 37/50</p>		A3	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 92/19224 (43) Date de publication internationale: 12 novembre 1992 (12.11.92)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR92/00400 (22) Date de dépôt international: 30 avril 1992 (30.04.92)</p>		<p>(81) Etats désignés: AT (brevet européen), BE (brevet européen), CA, CH (brevet européen), DE (brevet européen), DK (brevet européen), ES (brevet européen), FR (brevet européen), GB (brevet européen), GR (brevet européen), IT (brevet européen), JP, LU (brevet européen), MC (brevet européen), NL (brevet européen), SE (brevet européen), US.</p>	
<p>(30) Données relatives à la priorité: 91/05464 3 mai 1991 (03.05.91) FR</p>		<p>Publiée Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</p>	
<p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): L'OREAL [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR).</p>		<p>(88) Date de publication du rapport de recherche internationale: 23 décembre 1993 (23.12.92)</p>	
<p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): N'GUYEN, Quang, Lan [FR/FR]; 45, avenue Alsace Lorraine, F-92160 Anthony (FR), GALEY, Jean-Baptiste [FR/FR]; 20, rue La-cépède, F-75005 Paris (FR).</p>			
<p>(74) Mandataire: STALLA-BOURDILLON, Bernard; Cabinet Nony & Cie, 29, rue Cambacérès, F-75008 Paris (FR).</p>			

(54) Title: ANTI-FREE-RADICAL TOPICAL COMPOSITION BASED ON A SUPEROXIDE DISMUTASE AND A PHOSPHONIC DERIVATIVE

(54) Titre: COMPOSITION TOPIQUE ANTI RADICAUX LIBRES A BASE DE SUPEROOXYDE-DISMUTASE ET D'UN DERIVE PHOSPHONIQUE

(57) Abstract

A cosmetic or pharmaceutical composition containing a superoxide dismutase (SOD) combined with a phosphonic acid derivative as metal complexing agent. The compositions may be topically administered, in particular to counter skin ageing or to protect skin from radiation.

(57) Abrégé

Composition cosmétique ou pharmaceutique contenant une superoxyde-dismutase (SOD) en association avec un dérivé d'acide phosphonique en tant qu'agent complexant des métaux. Ces compositions trouvent une application par administration topique notamment dans la lutte contre le vieillissement cutané et dans la protection de la peau des irradiations.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FI	Finlande	MI	Mali
AU	Australie	FR	France	MN	Mongolie
BB	Barbade	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BE	Belgique	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GN	Guinée	NL	Pays-Bas
BG	Bulgarie	GR	Grèce	NO	Norvège
BJ	Bénin	HU	Hongrie	PL	Pologne
BR	Brésil	IE	Irlande	RO	Roumanie
CA	Canada	IT	Italie	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	JP	Japon	SI	Soudan
CG	Congo	KP	République populaire démocratique de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KR	République de Corée	SN	Sénégal
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SU	Union soviétique
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LT	Luxembourg	TC	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	US	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark	MG	Madagascar		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FR92/00400

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC⁵ : A61K 7/48; A61K 37/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC⁵ : A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, A, 0193925 (DOW) 10 September 1986 see claims 1-10	1
A	US, A, 4784790 (K. DISCH ET AL.) 15 November 1988 see claims 1-14	1,7
A	EP, A, 0273579 (M. MINORU) 6 July 1988 see claims 1-11	1

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

08 October 1992 (08.10.92)

Date of mailing of the international search report

09 November 1992 (09.11.92)

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office

Authorized officer

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. FR 9200400
SA 59749

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 08/10/92

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0193925	10-09-86	US-A-	4675292	23-06-87
		CA-A-	1280380	19-02-91
		JP-A-	61205483	11-09-86

US-A-4784790	15-11-88	DE-A-	3639322	26-05-88
		AU-B-	625166	02-07-92
		AU-A-	6556790	31-01-91
		AU-B-	601515	13-09-90
		AU-A-	8123587	19-05-88
		EP-A-	0268227	25-05-88
		JP-A-	63135123	07-06-88
		US-A-	4994200	19-02-91
		ZA-A-	8708576	17-05-88

EP-A-0273579	06-07-88	JP-A-	63132820	04-06-88
		DE-A-	3775911	20-02-92
		US-A-	4842846	27-06-89

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 92/00400

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ¹

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB
 CIB 5 A61K7/48; A61K37/50

II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée²

Système de classification	Symboles de classification
CIB 5	A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté

III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS¹⁰

Catégorie ⁹	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire ¹² des passages pertinents ¹³	No. des revendications visées 14
A	EP, A, 0 193 925 (DOW) 10 Septembre 1986 voir revendications 1-10 ---	1
A	US, A, 4 784 790 (K. DISCH ET AL.) 15 Novembre 1988 voir revendications 1-14 ---	1, 7
A	EP, A, 0 273 579 (M. MINORU) 6 Juillet 1988 voir revendications 1-11 -----	1

⁸ Catégories spéciales de documents cités¹¹

^{"A"} document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
^{"E"} document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
^{"L"} document pouvant porter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
^{"O"} document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
^{"P"} document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

^{"T"} document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
^{"X"} document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive
^{"Y"} document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.
^{"A"} document qui fait partie de la même famille de brevets

IV. CERTIFICATION

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 08 OCTOBRE 1992	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 09. 11. 92
--	--

Administration chargée de la recherche internationale

OFFICE EUROPÉEN DES BREVETS

Signature du fonctionnaire autorisé

Dagmar Frank

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.

FR 9200400
SA 59749

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets. 08/10/92

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0193925	10-09-86	US-A- 4675292 CA-A- 1280380 JP-A- 61205483	23-06-87 19-02-91 11-09-86
US-A-4784790	15-11-88	DE-A- 3639322 AU-B- 625166 AU-A- 6556790 AU-B- 601515 AU-A- 8123587 EP-A- 0268227 JP-A- 63135123 US-A- 4994200 ZA-A- 8708576	26-05-88 02-07-92 31-01-91 13-09-90 19-05-88 25-05-88 07-06-88 19-02-91 17-05-88
EP-A-0273579	06-07-88	JP-A- 63132820 DE-A- 3775911 US-A- 4842846	04-06-88 20-02-92 27-06-89